PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fortum 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Fortum 1 g pulver till infusionsvätska, lösning (Monovialförpackning)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Fortum 1 g
1 flaska innehåller 1 g ceftazidim (som pentahydrat) med natriumkarbonat (118 mg per gram ceftazidim).

Hjälpämne med känd effekt
1 flaska innehåller 52 mg (2,3 mmol) natrium.

Fortum 1 g (Monovialförpackning)
Monovialförpackningen innehåller 1 g ceftazidim (som pentahydrat) med natriumkarbonat (118 mg per gram ceftazidim).

Hjälpämne med känd effekt
Monovialförpackningen innehåller 52 mg (2,3 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

1 g, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Flaskorna innehåller ett vitt till gräddvitt sterilt pulver.

1 g pulver till infusionsvätska, lösning (Monovialförpackning)
Pulver till infusionsvätska, lösning
Monovialförpackningen innehåller ett vitt till gräddvitt sterilt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fortum är avsett för behandling av nedan angivna infektioner hos vuxna och barn inklusive nyfödda.

- Nosokomial pneumoni
- Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros
- Bakteriell meningit
- Kronisk suppurativ otitis media
- Malign extern otit
- Komplicerade urinvägsinfektioner
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner
- Komplicerade intraabdominella infektioner
- Skelett- och ledinfektioner

- Peritonit i samband med dialys hos patienter som står på CAPD.

Behandling av patienter med bakteriemi som inträffar i samband med, eller som misstänks ha ett samband med, någon av infektionerna upptagna i förteckningen ovan.

Ceftazidim kan användas för behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.

Ceftazidim kan användas som perioperativ profylax mot urinvägsinfektioner till patienter som genomgår transuretral resektion av prostatan (TURP).

Vid val av ceftazidim ska hänsyn tas till dess antibakteriella spektrum, som huvudsakligen är begränsat till aeroba gramnegativa bakterier (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Ceftazidim bör kombineras med andra antibakteriella medel om möjliga orsakande bakterier kan ligga utanför dess mikrobiologiska spektrum.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Tabell 1: Vuxna och barn ≥40 kg

<table>
<tr><td colspan="2">Intermittent administrering</td></tr>
<tr><td>Infektion</td><td>Dos som ska administreras</td></tr>
<tr><td>Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros</td><td>100-150 mg/kg/dag var 8:e timme, högst 9 g per dag[1]</td></tr>
<tr><td>Febril neutropeni</td><td rowspan="4">2 g var 8:e timme</td></tr>
<tr><td>Nosokomial pneumoni</td></tr>
<tr><td>Bakteriell meningit</td></tr>
<tr><td>Bakteriemi*</td></tr>
<tr><td>Skelett- och ledinfektioner</td><td rowspan="4">1-2 g var 8:e timme</td></tr>
<tr><td>Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner</td></tr>
<tr><td>Komplicerade intraabdominella infektioner</td></tr>
<tr><td>Peritonit i samband med dialys hos patienter som står på CAPD</td></tr>
<tr><td>Komplicerade urinvägsinfektioner</td><td>1-2 g var 8:e eller 12:e timme</td></tr>
<tr><td>Perioperativ profylax vid transuretral resektion av prostatan (TURP)</td><td>1 g vid induktion av anestesi
och en andra dos då katetern avlägsnas</td></tr>
<tr><td>Kronisk suppurativ otitis media</td><td rowspan="2">1-2 g var 8:e timme</td></tr>
<tr><td>Malign extern otit</td></tr>
<tr><td colspan="2">Kontinuerlig infusion</td></tr>
<tr><td>Infektion</td><td>Dos som ska administreras</td></tr>
<tr><td>Febril neutropeni</td><td rowspan="4">Laddningsdos på 2 g följt av en kontinuerlig infusion med 4 till 6 g var 24:e timme[1]</td></tr>
<tr><td>Nosokomial pneumoni</td></tr>
<tr><td>Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros</td></tr>
<tr><td>Bakteriell meningit</td></tr>
</table>

Bakteriemi*	
Skelett- och ledinfektioner	
Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	
Komplicerade intraabdominella infektioner	
Peritonit i samband med dialys hos patienter som står på CAPD	
[1] Till vuxna med normal njurfunktion har 9 g/dag använts utan biverkningar. *I samband med, eller som misstänks ha ett samband med, någon av infektionerna upptagna i förteckningen i avsnitt 4.1.	

Tabell 2: Barn <40 kg

Spädbarn och småbarn >2 månader och barn <40 kg	Infektion	Vanlig dos
Intermittent administrering		
	Komplicerade urinvägsinfektioner	100-150 mg/kg/dag uppdelat på tre doser, högst 6 g/dag
	Kronisk suppurativ otitis media	
	Malign extern otit	
	Neutropena barn	150 mg/kg/dag uppdelat på tre doser, högst 6 g/dag
	Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros	
	Bakteriell meningit	
	Bakteriemi*	
	Skelett- och ledinfektioner	100-150 mg/kg/dag uppdelat på 3 doser, högst 6 g/dag
	Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	
	Komplicerade intraabdominella infektioner	
	Peritonit i samband med dialys hos patienter som står på CAPD	
Kontinuerlig infusion		
	Febril neutropeni	Laddningsdos på 60–100 mg/kg följt av en kontinuerlig infusion med 100–200 mg/kg/dag, högst 6 g/dag
	Nosokomial pneumoni	
	Bronko-pulmonella infektioner vid cystisk fibros	
	Bakteriell meningit	
	Bakteriemi*	
	Skelett- och ledinfektioner	
	Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner	
	Komplicerade intraabdominella infektioner	
	Peritonit i samband med dialys hos patienter som står på CAPD	
Nyfödda och spädbarn ≤2 månader	Infektion	Vanlig dos

Intermittent administrering		
	De flesta infektioner	25–60 mg/kg/dag uppdelat på två doser[1]
[1] Hos nyfödda och spädbarn ≤2 månader kan halveringstiden för ceftazidim i serum vara tre till fyra gånger halveringstiden hos vuxna. *I samband med, eller som misstänks ha ett samband med, någon av infektionerna upptagna i förteckningen i avsnitt 4.1.		

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Fortum administrerat som kontinuerlig infusion till nyfödda och spädbarn ≤2 månader har inte fastställts.

Äldre

Med hänsyn till åldersrelaterad minskad clearance av ceftazidim hos äldre patienter bör den dagliga dosen vanligtvis inte överskrida 3 g till personer över 80 års ålder.

Nedsatt leverfunktion

Tillgänglig data visar inte att dosjustering är nödvändigt till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data från studier på patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se även avsnitt 5.2). Noggrann klinisk övervakning av säkerhet och effekt rekommenderas.

Nedsatt njurfunktion

Ceftazidim utsöndras oförändrat av njurarna. Till patienter med nedsatt njurfunktion bör doseringen därför minskas (se även avsnitt 4.4).

En initial laddningsdos på 1 g bör ges. Underhållsdoserna ska baseras på kreatininclearance:

Tabell 3: Rekommenderade underhållsdoser av Fortum vid nedsatt njurfunktion – intermittent infusion

Vuxna och barn ≥40 kg

Kreatininclearance (ml/min)	Serumkreatinin cirka µmol/l (mg/dl)	Rekommenderad Fortum-dos per dostillfälle (g)	Doseringsfrekvens (timintervall)
50–31	150–200 (1,7–2,3)	1	12
30–16	200–350 (2,3–4,0)	1	24
15–6	350–500 (4,0–5,6)	0,5	24
<5	>500 (>5,6)	0,5	48

Till patienter med allvarliga infektioner ska dosen per doseringstillfälle ökas med 50 % eller doseringsfrekvensen ökas.

Till barn ska kreatininclearance justeras efter kroppsyta eller lean body mass.

Barn <40 kg

Kreatininclearance (ml/min)**	Serumkreatinin cirka* µmol/l (mg/dl)	Rekommenderad individuell dos mg/kg kroppsvikt	Doseringsfrekvens (timintervall)
50–31	150–200 (1,7–2,3)	25	12
30–16	200–350 (2,3–4,0)	25	24
15–6	350–500 (4,0–5,6)	12,5	24
<5	>500 (>5,6)	12,5	48
* Serumkreatininvärdena är riktvärden som eventuellt inte anger exakt samma grad av minskning för alla patienter med nedsatt njurfunktion. ** Beräknad utifrån kroppsyta eller uppmätt.			

Noggrann klinisk övervakning av säkerhet och effekt rekommenderas.

Tabell 4: Rekommenderade underhållsdoser av Fortum vid nedsatt njurfunktion – kontinuerlig infusion

Vuxna och barn ≥ 40 kg

Kreatininclearance (ml/min)	Serumkreatinin cirka µmol/l (mg/dl)	Doseringsfrekvens (timintervall)
50–31	150–200 (1,7–2,3)	Laddningsdos på 2 g följt av 1 g till 3 g/24 timmar
30–16	200–350 (2,3–4,0)	Laddningsdos på 2 g följt av 1 g/24 timmar
≤15	>350 (>4,0)	Ej utvärderat

Försiktighet tillråds vid dosval. Noggrann klinisk övervakning av säkerhet och effekt rekommenderas.

Barn <40 kg

Säkerhet och effekt för Fortum administrerat som kontinuerlig infusion till barn <40 kg med nedsatt njurfunktion har inte fastställts. Noggrann klinisk övervakning av säkerhet och effekt rekommenderas.

Om kontinuerlig infusion ges till barn med nedsatt njurfunktion, ska kretininclearance justeras med avseende på kroppsyta eller lean body mass.

Hemodialys

Halveringstiden i serum under hemodialys varierar mellan 3 och 5 timmar.

Den underhållsdos av ceftazidim som rekommenderas i tabell 5 och 6 ska upprepas efter varje hemodialystillfälle.

Peritonealdialys

Ceftazidim kan användas vid peritonealdialys och kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD).

Förutom intravenös användning kan ceftazidim tillsättas dialysvätskan (vanligtvis 125-250 mg till 2 liter dialyslösning).

För patienter med njursvikt som behandlas med kontinuerlig arteriovenös hemodialys eller högflödes hemofiltration på intensivvårdsavdelningar: 1 g dagligen antingen som en enkeldos eller i uppdelade doser. För lågflödes hemofiltration följs den dos som rekommenderas under nedsatt njurfunktion.

För patienter som behandlas med venovenös hemofiltration och venovenös hemodialys följs doseringsrekommendationerna i tabell 5 och 6 nedan.

Tabell 5: Dosriktlinjer för kontinuerlig venovenös hemofiltration

Kvarvarande njurfunktion (kreatinin-clearance ml/min)	Underhållsdos (mg) för en ultrafiltrationshastighet (ml/min) på [1]:			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750
[1] Underhållsdos som administreras var 12:e timme.				

Tabell 6: Dosriktlinjer för kontinuerlig venovenös hemodialys

Kvarvarande njurfunktion (kreatinin-clearance i ml/min)	Underhållsdos (mg) för ett dialysat med en flödeshastighet på [1]:					
	1,0 liter/h			2,0 liter/h		
	Ultrafiltrationshastighet (liter/h)			Ultrafiltrationshastighet (liter/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1 000
15	500	750	750	750	750	1 000
20	750	750	1 000	750	750	1 000
[1] Underhållsdos som administreras var 12:e timme.						

Administreringssätt

Dosen beror på infektionens svårighetsgrad, känslighet, ställe och typ samt på patientens ålder och njurfunktion.

Fortum 1 g ska administreras genom intravenös injektion eller infusion eller genom djup intramuskulär injektion. Rekommenderade intramuskulära injektionsställen är den övre yttre kvadranten av *gluteus maximus* eller lårets laterala del. Fortum-lösningar kan ges direkt i venen eller föras in i slangen på ett infusionsaggregat om patienten erhåller parenterala vätskor.

Den rekommenderade standardmetoden för administrering är intravenös intermittent injektion eller intravenös kontinuerlig infusion. Intramuskulär administrering ska endast övervägas när det intravenösa sättet inte är möjligt eller mindre lämpligt för patienten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot ceftazidim, mot någon annan cefalosporin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare erfarenhet av allvarlig överkänslighet (t ex anafylaktisk reaktion) mot någon annan typ av betalaktamantibiotikum (penicilliner, monobaktamer och karbapenem).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner
Som med alla betalaktamantibiotika har allvarliga och ibland fatala överkänslighetsreaktioner rapporterats. Vid allvarliga överkänslighetsreaktioner, måste behandlingen med ceftazidim avbrytas omedelbart och lämpliga akuta åtgärder måste inledas.

Innan behandling påbörjas ska det fastställas om patienten tidigare har haft svåra överkänslighetsreaktioner mot ceftazidim, mot andra cefalosporiner eller mot någon annan typ av betalaktam. Försiktighet ska iakttas om ceftazidim ges till patienter som tidigare haft en icke allvarlig form av överkänslighet mot andra betalaktamer.

Mikrobiologiskt spektrum
Ceftazidim har ett begränsat antibakteriellt spektrum. Det är endast lämpligt som enda medel vid behandling av vissa typer av infektioner om den dokumenterade eller sannolikt orsakande patogenen förväntas vara känslig för ceftazidim. Detta gäller särskilt när man överväger behandling av bakteriemi eller vid behandling av bakteriell meningit, hud- och mjukdelsinfektioner och skelett- och ledinfektioner. Dessutom kan ceftazidim hydrolyseras av flertalet betalaktamaser med utökat spektrum (ESBL). Information om förekomsten av ESBL producerande organismer måste därför tas med vid val av behandling med ceftazidim.

Pseudomembranös kolit
Antibiotikaassocierad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan alla antibiotika, även ceftazidim, och svårighetsgraden kan variera från lindrig till livshotande. Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som drabbas av diarré under eller efter administrering av ceftazidim (se avsnitt 4.8). Utsättande av terapi med ceftazidim och administrering av specifik behandling för *Clostridium difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltik ska inte ges.

Njurfunktion
Samtidig behandling med höga doser av cefalosporiner och nefrotoxiska läkemedel som t ex aminoglykosider eller potenta diuretika (t ex furosemid) kan påverka njurfunktionen negativt.

Ceftazidim elimineras via njurarna, varför dosen ska minskas efter graden av njurfunktions-nedsättning. Patienter med nedsatt njurfunktion ska därför övervakas noggrant med avseende på både säkerhet och effekt. Neurologiska sequelae har ibland rapporterats när dosen inte minskats till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Överväxt av icke-känsliga organismer
Långvarig användning kan leda till överväxt av icke-känsliga organismer (t ex enterokocker, svamp), vilket kan kräva att behandlingen avbryts eller att andra lämpliga åtgärder vidtas. Upprepad utvärdering av patientens tillstånd är mycket viktigt.

Påverkan på test/assay
Ceftazidim påverkar inte enzymbaserade tester för glykosuri, men viss påverkan (falskt positiv) kan förekomma med kopparreduktionsmetoder (Benedicts, Fehlings, Clinitest).

Ceftazidim påverkar inte alkalin-pikrat-assay för kreatinin.

Utvecklingen av ett positivt Coombs test, som förknippas med användning av ceftazidim hos omkring 5 % av patienterna, kan påverka korstest av blod.

Natriuminnehåll
Viktig information om ett av innehållsämnena i Fortum:

1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Fortum 1 g innehåller 52 mg (2,3 mmol) natrium per flaska.

1 g pulver till infusionsvätska, lösning (Monovialförpackning)
Fortum 1 g innehåller 52 mg (2,3 mmol) natrium per flaska.

Detta bör beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts med probenecid och furosemid.

Användning av höga doser samtidigt med nefrotoxiska läkemedel kan påverka njurfunktionen negativt (se avsnitt 4.4).

Kloramfenikol verkar antagonistiskt *in vitro* med ceftazidim och andra cefalosporiner. Den kliniska relevansen för detta fynd är inte känd, men om ceftazidim föreslås administreras samtidigt med kloramfenikol bör risken för antagonism övervägas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av ceftazidim till gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Fortum ska förskrivas till gravida kvinnor endast om fördelen överväger risken.

Amning

Ceftazidim utsöndras i bröstmjölk i små mängder men vid terapeutiska doser av ceftazidim förväntas inga effekter på det ammade barnet. Ceftazidim kan användas under amning.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Biverkningar kan dock förekomma (t ex yrsel) som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är eosinofili, trombocytos, flebit eller tromboflebit efter intravenös administrering, och diarré, övergående ökning av leverenzymer, makulopapulös eller urtikariellt utslag, smärta och/eller inflammation efter intramuskulär injektion, samt positivt Coombs test.

Data från sponsrade och osponsrade kliniska prövningar har använts för att fastställa frekvensen av vanliga och mindre vanliga biverkningar. De frekvenser som tilldelats alla andra biverkningar har huvudsakligen fastställts med hjälp av uppgifter efter marknadsföring och hänför sig till en rapporteringsfrekvens snarare än en verklig frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande konvention har tillämpats vid indelning i frekvensklasser:

Mycket vanliga (≥1/10)
Vanliga (≥1/100, <1/10)
Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)
Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Mycket sällsynta (<1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Candidainfektioner (inklusive vaginit och muntorsk)		
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili Trombocytos	Neutropeni Leukopeni Trombocytopeni		Agranulocytos Hemolytisk anemi Lymfocytos
Immunsystemet				Anafylaxi (inklusive bronkospasm och/eller hypotoni) (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel		Neurologiska sequelae[1] Parestesi
Blodkärl	Flebit eller tromboflebit vid intravenös administrering			
Magtarmkanalen	Diarré	Antibiotika-associerad diarré och kolit[2] (se avsnitt 4.4) Buksmärta Illamående Kräkningar		Smakförändring
Lever och gallvägar	Övergående förhöjda värden av ett eller flera leverenzymer[3]			Gulsot
Hud och subkutan vävnad	Makulopapulöst eller urtikariellt utslag	Klåda		Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnsons syndrom Erythema multiforme Angioödem Läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili och systemiska symtom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS))[4]
Njurar och urinvägar		Övergående förhöjda värden av blodurea, blodureakväve och/eller serumkreatinin	Interstitiell nefrit Akut njursvikt	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Smärta och/eller inflammation efter intramuskulär injektion	Feber		

Undersökningar	Positivt Coombs test[5]			

[1] Det har förekommit rapporter om neurologiska sequelae, bland annat tremor, myokloni, krampanfall, encefalopati och koma hos patienter med nedsatt njurfunktion för vilka dosen av Fortum inte minskats korrekt.
[2] Diarré och kolit kan förknippas med *Clostridium difficile* och kan uppträda som pseudomembranös kolit.
[3] ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, alkaliskt fosfatas.
[4] I sällsynta fall har det förekommit rapporter där samband setts mellan ceftazidim och DRESS.
[5] Ett positivt Coombs test utvecklas hos omkring 5 % av patienterna och kan påverka korstest av blod.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Överdosering kan leda till neurologiska sequelae, bland annat encefalopati, krampanfall och koma.

Symtom på överdosering kan förekomma om dosen inte minskas korrekt till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Ceftazidimnivåerna i serum kan minskas genom hemodialys eller peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, Cefalosporiner, tredje generationen, ATC-kod: J01DD02.

Verkningsmekanism

Ceftazidim hämmar bakteriens cellväggssyntes genom att binda till penicillinbindande proteiner (PBP). Detta gör att cellväggens (peptidoglykan) biosyntes avbryts, vilket leder till bakteriell cellys och celldöd.

PK/PD-förhållande

För cefalosporiner har det viktigaste farmakokinetiska-farmakodynamiska indexet som korrelerar med *in vivo*-effekt visat sig vara andelen av doseringsintervallet som den obundna koncentrationen är högre än den minsta hämmande koncentrationen (MIC) av ceftazidim för enskilda stammar (dvs. %T>MIC).

Resistensmekanism

Bakteriell resistens mot ceftazidim kan bero på en eller flera av följande mekanismer:
- hydrolys genom betalaktamaser. Ceftazidim kan effektivt hydrolyseras av betalaktamaser med utökat spektrum (ESBL), bland annat SHV-familjen av ESBL, och AmpC-enzymer som kan induceras eller stabilt återaktiveras hos vissa aeroba gramnegativa bakteriearter
- minskad affinitet för penicillinbindande proteiner för ceftazidim
- impermeabilitet hos det yttre membranet, vilket begränsar ceftazidims tillträde till penicillinbindande proteiner i gramnegativa organismer

- bakteriella effluxpumpar.

Brytpunkter

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) har fastställt nedanstående brytpunkter för minsta hämmande koncentration (MIC):

Organism	Brytpunkt (mg/l)		
	S	**I**	**R**
Enterobacteriaceae	≤1	2–4	>4
Pseudomonas aeruginosa	≤8[1]	-	>8
Icke artrelaterade brytpunkter[2]	≤4	8	>8

S=känslig, I=intermediär, R=resistent.
[1]Brytpunkterna relaterar till högdos behandling (2 g x 3).
[2]Icke artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen på basis av PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelning av specifika arter. De är endast avsedda att användas för arter som inte nämns i tabellen eller fotnoterna.

Mikrobiologisk känslighet

Prevalensen för förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för valda arter och lokal information om resistenssituationen är önskvärd, i synnerhet vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov bör expertråd inhämtas när den lokala prevalensen för resistens är sådan att användbarheten av ceftazidim för åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Vanligtvis känsliga arter
Grampositiva aerober: *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus agalactiae*
Gramnegativa aerober: *Citrobacter koseri* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria meningitidis* *Pasteurella multocida* *Proteus mirabilis* *Proteus* spp. (andra) *Providencia* spp.
Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem
Gramnegativa aerober: *Acinetobacter baumannii+* *Burkholderia cepacia* *Citrobacter freundii* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Klebsiella* spp. (andra) *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia* spp. *Morganella morganii*
Grampositiva aerober: *Staphylococcus aureus*£ *Streptococcus pneumoniae*££ *Viridans streptokocker*
Grampositiva anaerober: *Clostridium perfringens* *Peptostreptococcus* spp.
Gramnegativa anaerober: *Fusobacterium* spp.
Naturligt resistenta arter:
Grampositiva aerober: Entero*coccus* spp, bland annat *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium* *Listeria* spp.
Grampositiva anaerober: *Clostridium difficile*
Gramnegativa anaerober: *Bacteroides* spp. (många stammar av *Bacteroides fragilis* är resistenta).
Andra: *Chlamydia* spp. *Mycoplasma* spp. *Legionella* spp.
£*S. aureus* som är meticillinkänslig anses ha naturligt låg känslighet för ceftazidim. Alla meticillinresistenta *S. aureus* är resistenta mot ceftazidim.

££*S. pneumoniae* som uppvisar intermediär känslighet eller är resistenta mot penicillin kan förväntas uppvisa åtminstone nedsatt känslighet för ceftazidim.

+ Höga resistensfrekvenser har observerats i ett eller flera områden/länder/regioner inom EU.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intramuskulär administrering av 500 mg och 1 g ceftazidim uppnås toppnivåer i plasma på 18 respektive 37 mg/l snabbt. Fem minuter efter intravenös bolusinjektion av 500 mg, 1 g eller 2 g är toppnivåerna i plasma 46, 87 respektive 170 mg/l. Kinetiken för ceftazidim är linjär inom enkeldosintervallet på 0,5 till 2 g efter intravenös eller intramuskulär dosering.

Distribution

Proteinbindningen av ceftazidim i serum är låg, omkring 10 %. Koncentrationer som överskrider MIC för vanliga patogener kan uppnås i vävnader som t ex skelett, hjärta, galla, sputum, kammarvatten, synovial-, pleura- och peritonealvätska. Ceftazidim passerar placenta med lätthet och utsöndras i bröstmjölk. Penetrationen av den intakta blod-hjärnbarriären är svag, vilket resulterar i låga nivåer av ceftazidim i CSF vid frånvaro av inflammation. Koncentrationer på 4 till 20 mg/l eller mer uppnås dock i CSF om meningerna är inflammerade.

Biotransformering

Ceftazidim metaboliseras inte.

Elimination

Efter parenteral administrering minskar nivåerna i plasma med en halveringstid på cirka 2 timmar. Ceftazidim utsöndras oförändrat i urinen genom glomerulär filtration. Omkring 80 till 90 % av dosen återfinns i urinen inom 24 timmar. Mindre än 1 % utsöndras via gallan.

Särskilda patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

Eliminationen av ceftazidim är försämrad hos patienter med nedsatt njurfunktion och dosen bör reduceras (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Förekomst av lindrig till måttlig leverdysfunktion hade ingen effekt på farmakokinetiken för ceftazidim hos personer som erhöll 2 g intravenöst var 8:e timme i 5 dagar, förutsatt att njurfunktionen inte var nedsatt (se avsnitt 4.2).

Äldre

Den minskade clearance som iakttogs hos äldre patienter berodde främst på åldersrelaterad minskning av njurclearance av ceftazidim. Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden varierade från 3,5 till 4 timmar efter en singeldos eller 7 dagars upprepad dosering två gånger dagligen med 2 g IV-bolusinjektioner till äldre patienter, 80 år eller äldre.

Pediatrisk population

Halveringstiden för ceftazidim är förlängd hos för tidigt födda och nyfödda barn med 4,5 till 7,5 timmar efter doser på 25 till 30 mg/kg. Vid 2 månaders ålder ligger dock halveringstiden inom intervallet för vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med ceftazidim.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumkarbonat (vattenfritt, sterilt).

6.2 Inkompatibiliteter

Fortum är mindre stabilt i injektionslösning innehållande natriumbikarbonat i jämförelse med andra intravenösa vätskor. Natriumbikarbonat rekommenderas därför inte som spädningsmedel. Fortum och aminoglykosider bör inte blandas i samma infusionsaggregat eller spruta. Utfällning har rapporterats då vancomycin tillsatts lösning med ceftazidim. Infusionsaggregat, kanyler och katetrar för intravenöst bruk bör därför spolas med koksaltlösning mellan administrering av ceftazidim och vancomycin.

6.3 Hållbarhet

Monovialförpackning: 2 år
Övriga förpackningar: 3 år

1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Efter beredning
Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 6 dagar vid 4 °C och 9 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska den färdigberedda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstid och förvaring före användning på användaren. Denna ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 ºC till 8 ºC, såvida inte lösningen har beretts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Efter spädning
Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 6 dagar vid 4 °C och 9 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska den färdigberedda och spädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstid och förvaring före användning på användaren. Denna ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 ºC till 8 ºC, såvida inte lösningen har beretts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

1 g pulver till infusionsvätska, lösning (Monovialförpackning)

Färdigberedd infusionslösning
Färdigberedd infusionslösning är hållbar i 12 timmar i rumstemperatur.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C (Monovialförpackning).
Förvaras vid högst 25 °C (Övriga förpackningar).
Förvara flaskan i ytterkartongen.
Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 1 g
Fortum 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska tillhandahålls i 77 ml glasflaskor (klarglas Ph. Eur. typ III) med gummiproppar av brombutyl och aluminiumförslutning med ”flip-off”-lock.
Förpackning om 5 flaskor.

1 g pulver till infusionsvätska, lösning (Monovialförpackning)
Det finns också en speciell förpackning avsedd att underlätta beredning av infusionslösningar. Förpackningen heter Monovial och består av en flaska (klarglas typ I) med gummipropp av brombutyl och en fast överföringskanyl.
Förpackning om 5 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Alla flaskstorlekar av Fortum levereras med undertryck. När produkten löses upp frisätts koldioxid och ett övertryck utvecklas. Små koldioxidbubblor i den beredda lösningen kan man bortse ifrån.

Beredningsanvisningar

I tabell 7 och 8 nedan anges den mängd spädningsmedel som ska tillsättas vid beredning av injektionsvätskan/infusionsvätskan för att uppnå önskad koncentration.

Tabell 7: Pulver till injektionsvätska, lösning

Presentation		Mängd spädningsmedel som ska tillsättas (ml)	Ungefärlig koncentration (mg/ml)
1 g			
	Intramuskulärt Intravenös bolus	3 10	260 90

Obs!
- Den resulterande volymen ceftazidim i lösning är högre på grund av spädningsfaktorn av läkemedlet, vilket resulterar i koncentrationerna i ovanstående tabell.

Tabell 8: Pulver till infusionsvätska, lösning.

Presentation		Mängd spädningsmedel som ska tillsättas (ml)	Ungefärlig koncentration (mg/ml)
1 g			
	Intravenös infusion	50*	20

* Tillsats ska ske i två steg

Obs!

- Den resulterande volymen ceftazidim i lösning är högre på grund av spädningsfaktorn av läkemedlet, vilket resulterar i koncentrationerna i ovanstående tabell.

Lösningarna varierar i färg från ljust gula till bärnstensfärgade beroende på koncentration, det spädningsmedel och de förvaringsförhållanden som använts. Inom de angivna rekommendationerna påverkas inte produktens effekt negativt av sådana färgvariationer.

Ceftazidim i koncentrationer mellan 1 mg/ml och 40 mg/ml är kompatibelt med följande injektionsvätskor:

- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)
- M/6 natriumlaktatlösning
- natriumlaktatlösning (Hartmanns lösning)
- 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 2,25 mg/ml (0,225 %) natriumklorid och 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumklorid och 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid och 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 1,8 mg/ml (0,18 %) natriumklorid och 40 mg/ml (4 %) glukoslösning
- 100 mg/ml (10 %) glukoslösning
- 100 mg (10 %) Dextran 40 i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid
- 100 mg (10 %) Dextran 40 i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning
- 60 mg/ml (6 %) Dextran 70 i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid
- 60 mg/ml (6 %) Dextran 70 i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning

Ceftazidim i koncentrationer mellan 0,05 mg/ml och 0,25 mg/ml är kompatibelt med intraperitonealdialysvätska (laktat).

Ceftazidim i koncentrationer angivna i tabell 7 kan beredas för intramuskulär användning med 5 mg/ml (0,5 %) eller 10 mg/ml (1 %) lidokainhydroklorid injektion.

1 g, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

<u>Beredning av lösning för bolusinjektion</u>

1. För in sprutnålen genom flaskans propp och injicera rekommenderad volym spädningsmedel. Vakuumet kan underlätta insprutning av spädningsmedlet. Avlägsna sprutnålen.
2. Lös upp genom att skaka: koldioxid frisätts och en klar lösning erhålls på ungefär 1 till 2 minuter.
3. Vänd flaskan. Se till att sprutkolven är helt intryckt, för in nålen genom flaskans propp och dra upp hela lösningsvolymen i sprutan (trycket i flaskan kan underlätta uppdragandet). Kontrollera att nålen stannar kvar i lösningen och inte når ovanför ytan. Den uppdragna lösningen kan innehålla små bubblor koldioxid, vilket man kan bortse ifrån.

Denna lösning kan ges direkt i venen eller föras in i slangen på ett infusionsaggregat om patienten erhåller parenterala vätskor. Ceftazidim är kompatibelt med de ovan listade intravenösa vätskorna.

Beredning av lösningar för iv-infusion från ceftazidim för injektion i vanliga flaskor (minipåse eller byrett-typsset):

Bered genom att använda totalt 50 ml kompatibel spädningsvätska (listade ovan) som tillsätts i TVÅ steg enligt nedan.

1. För in sprutnålen genom flaskans propp och injicera 10 ml spädningsvätska i flaskan.
2. Avlägsna nålen och skaka flaskan tills en klar lösning erhålls.
3. För inte in någon ventilationsnål förrän produkten har lösts upp. För in en ventilationsnål genom flaskans propp så att trycket utjämnas.
4. Överför den beredda lösningen till den slutliga tillförselvehikeln (t ex minipåse eller byrett-typsset) till en total volym på minst 50 ml och administrera genom intravenös infusion under 15 till 30 min.

Obs! För att bevara produktens sterilitet är det viktigt att ventilationsnålen inte förs in genom flaskans propp förrän produkten har lösts upp.

1 g pulver till infusionsvätska, lösning
Beredning av lösning för intravenös infusion (Monovialförpackning)
Innehållet i Monovialflaskan tillsätts till en infusionspåse med liten volym innehållande 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller annan kompatibel vätska.

1. Dra av den avtagbara övre delen av etiketten och ta bort kapsylen.
2. För in Monovialflaskans nål i infusionspåsens tillsatsport.
3. Aktivera genom att trycka ned Monovialflaskans nålhållare av plast till flaskans skuldra tills ett klickljud hörs.
4. Håll flaskan upprätt, fyll den till ungefär två tredjedelar av dess volym genom att krama påsen flera gånger.
5. Skaka flaskan för att rekonstituera ceftazidim.
6. Vid rekonstituering skummar ceftazidim något.
7. Håll flaskan överst och överför rekonstituerat ceftazidim till infusionspåsen genom att krama och släppa påsen.
8. Upprepa steg 4 till 7 så att insidan av flaskan sköljs. Kassera den tomma Monovialflaskan på säkert sätt. Kontrollera att pulvret har lösts upp och att påsen inte läcker.

Eventuell kvarvarande antibiotikalösning ska kasseras.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB
Box 516
169 29 Solna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning	49654
1 g pulver till infusionsvätska, lösning (Monovialförpackning)	48223

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1984-12-19
Datum för den senaste förnyelsen: 2007-01-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2016-07-11